RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROHYPNOL 1 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flunitrazépam ..... 1,00 mg

Cellulose microcristalline (Avicel PH102®) ..... 30,00 mg
Lactose anhydre ..... 117,00 mg
Hypromellose ..... 10,00 mg
Povidone ..... 5,00 mg
Carboxyméthylamidon sodique ..... 5,00 mg
Indigotine (E 132) ..... 1,00 mg
Stéarate de magnésium ..... 1,00 mg

Pour un comprimé nu de 170,00 mg
Hypromellose ..... 1,25 mg
Ethylcellulose ..... 1,25 mg
Talc ..... 0,92 mg
Dioxyde de titane (E 171) ..... 0,90 mg
Oxyde de fer jaune (E 172) ..... 0,40 mg
Triacétate de glycérol ..... 0,25 mg
Indigotine (E 132) ..... 0,03 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable de 173,03 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable de couleur verte à l'extérieur et bleue à l'intérieur.

Attention ! La forme et la coloration du comprimé Rohypnol 1 mg ont été modifiées

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants :
- insomnie occasionnelle,
- insomnie transitoire.

4.2 Posologie et mode d'administration

RÉSERVÉ Á L'ADULTE.

Voie orale.

Dose

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 1 mg par jour ne sera pas dépassée.

La posologie habituelle chez l'adulte de moins de 65 ans est de : 0,5 mg à 1 mg par jour à prendre immédiatement avant le coucher.

Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique : il est recommandé de réduire la posologie, de moitié par exemple.

Durée

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à un maximum de 2 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

La durée du traitement doit être présentée au patient :
. 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (comme par exemple lors d'un voyage),
. au maximum 2 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un événement grave).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

4.3 Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
. hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants,
. insuffisance respiratoire sévère,
. syndrome d'apnée du sommeil,
. insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),
. myasthénie.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

TOLÉRANCE PHARMACOLOGIQUE :

L'effet sédatif ou hypnotique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

DÉPENDANCE :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.
Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.
D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.
Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.
Des cas d'abus ont également été rapportés.

PHÉNOMÈNE DE REBOND

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'insomnie qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

AMNÉSIE ET ALTERATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.
Pour diminuer ces risques, il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher (cf. rubrique 4.2. Posologie et Mode d'administration) et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs heures.

TROUBLES DU COMPORTEMENT

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire :

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité,
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- désinhibition avec impulsivité,

. euphorie, irritabilité,
. amnésie antérograde,
. suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
. comportement inhabituel pour le patient,
. comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,
. conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

RISQUE D'ACCUMULATION

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.
Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

SUJET AGE

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

Précautions particulières d'emploi

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Une insomnie peut révéler un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. La persistance ou l'aggravation de l'insomnie après une période courte de traitement rend nécessaire une réévaluation du diagnostic clinique.

L'utilisation de ce médicament est généralement déconseillé pendant la grossesse quel qu'en soit le terme et au cours de la césarienne (cf rubrique 4.6 Grossesse et Allaitement).

DURÉE DE TRAITEMENT

Elle doit être clairement énoncée au patient, en fonction du type de l'insomnie (cf. rubrique 4.2 Posologie et Mode d'administration).

CHEZ LE SUJET PRÉSENTANT UN ÉPISODE DÉPRESSIF MAJEUR

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

MODALITÉS D'ARRÊT PROGRESSIF DU TRAITEMENT

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.
Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'insomnie qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.
Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

SUJET AGÉ, INSUFFISANT RÉNAL, INSUFFISANT HÉPATIQUE

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf. rubrique 4.4 Mises en garde).

INSUFFISANT RESPIRATOIRE

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée

+ Alcool
Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte

+ Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; anxiolytiques ; autres hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide, pizotifène.
Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Buprénorphine
Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.
Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

A ce jour, aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au cours du 1° trimestre de la grossesse, cependant pour le flunitrazépam les données cliniques sont encore insuffisantes.
En cas de prise d'une benzodiazépine à fortes doses aux 2° et/ou 3° trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et de la variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits.
L'emploi du flunitrazépam aux doses utilisées dans l'induction d'anesthésie, au cours des césariennes, peut être à l'origine d'effets indésirables maternels et fœtaux (risque d'inhalation chez la mère, dépression respiratoire et hypotonie néo-natale).

Compte tenu de ces données, l'utilisation du flunitrazépam est déconseillée pendant la grossesse quel qu'en soit le terme et au cours de la césarienne.

Allaitement

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

4.8 Effets indésirables

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Effets indésirables neuro-psychiatriques (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi)

- amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,
- troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,
- dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,
- sensations ébrieuses, céphalées, ataxie,
- confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension,
- modifications de la libido.

Effets indésirables cutanés

- éruptions cutanées, prurigineuses ou non.

Effets indésirables généraux

- hypotonie musculaire, asthénie,

Effets indésirables oculaires

- diplopie.

4.9 Surdosage

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.
Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.
Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.
L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

HYPNOTIQUES ET SÉDATIFS
Code ATC : N05CD03
(N : système nerveux central)

Le flunitrazépam appartient à la classe des 1-n benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA", également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le flunitrazépam est rapidement et presque complètement absorbé après administration par voie orale.
La demi-vie de distribution est d'environ 3 heures.
Le volume de distribution varie de 3,5 à 5,5 l/kg.
La liaison aux protéines est en moyenne de 78 %.
la demi-vie d'élimination plasmatique du flunitrazépam est variable, et peut aller de 16 à 35 heures.
Le délai d'action est rapide, et la durée d'action dose-dépendante.

Le flunitrazépam est presque entièrement métabolisé. Les métabolites principaux sont le 7-amino-flunitrazépam, inactif et le N-desméthylflunitrazépam, d'activité moindre que celle de la molécule-mère, mais avec une plus longue demi-vie (entre 23 et 33 heures). L'hydroxylation du flunitrazépam donne naissance à un autre métabolite actif, le 3-hydroxyflunitrazépam. La glycuroconjugaison des métabolites aboutit à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Situation clinique particulière

La pharmacocinétique du flunitrazépam n'est pas modifiée avec l'âge.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

3 ans

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

7 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

348 460-7 :	7 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
555 073-9 :	100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.
Prescription limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours.
Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée (répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999).
Sauf mention expresse portée sur l'ordonnance, une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance.
Une copie de l'ordonnance est conservée pendant 3 ans par le pharmacien.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ROCHE
52, boulevard du Parc
92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

9 janvier 2006